



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 7/48, 35/78		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/43607
			(43) Date de publication internationale: 8 octobre 1998 (08.10.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00439 (22) Date de dépôt international: 5 mars 1998 (05.03.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/04115 2 avril 1997 (02.04.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SEDERMA S.A. [FR/FR]; 29, rue du Chemin Vert, Boîte postale 33, F-78610 Le Perray en Yvelines (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): GREFF, Daniel [FR/FR]; 10, rue du Colombier, F-78490 Mère (FR). (74) Représentant commun: SEDERMA S.A.; 29, rue du Chemin Vert, Boîte postale 33, F-78610 Le Perray en Yvelines (FR).		(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, CZ, IL, JP, KR, PL, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(54) Title: SLIMMING COSMETIC COMPOSITIONS			
(54) Titre: COMPOSITIONS COSMETIQUES AMINCISSANTES			
(57) Abstract			
<p>The invention concerns the use of substances which activate lipolysis having the specific property to stimulate protein G activity. Said cell membrane proteins have a switching role in transmitting the signal from outside into the cell. In adipocytes they activate lipolysis. Their stimulation by substances such as GDP (guanosine diphosphate) or GTPγS (guanosine 5'-[γ-thio] triphosphate) or Gpp[NH]p (5'guanylylimidodiphosphate) and by plant extracts, obtained from plants selected inter alia among the genus <i>Armeniacea</i>, <i>Atractylodis</i>, <i>Sinomenum</i>, <i>Bupleurum</i>, <i>Pharbitidis</i> and <i>Coleus</i>, can be used in cosmetics. The use of these substances and plant extracts is novel. The extracts are obtained preferably by hydroglycolitic or alcoholic maceration. They are useful for preparing cosmetic and dermopharmaceutical compositions for their slimming and toning properties.</p>			
(57) Abrégé			
<p>L'invention concerne l'utilisation de substances qui activent la lipolyse en possédant la propriété spécifique de stimuler l'activité des protéines G. Ces protéines de la membrane cellulaire jouent le rôle de commutateur de la transmission du signal de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule. Dans les adipocytes elles activent la lipolyse. Leur stimulation par les substances telles que le GDP (guanosine diphosphate), GTP (guanosine triphosphate) ou GTP γS (guanosine 5'-[γ-thio] triphosphate) ou Gpp[NH]p (5'guanylylimidodiphosphate) ainsi que par les extraits végétaux, obtenus à partir de plantes choisies entre autres parmi les genres <i>Armeniacea</i>, <i>Atractylodis</i>, <i>Sinomenum</i>, <i>Bupleurum</i>, <i>Pharbitidis</i> et <i>Coleus</i>, est exploitable dans le domaine cosmétique. Cette utilisation de ces substances et extraits végétaux est nouvelle. Les extraits sont obtenus préférentiellement par macération hydroglycolique ou alcoolique. Ils sont destinés à la préparation de compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques pour leur propriétés lipolytiques, amincissantes et raffermissantes.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroon			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

TITRE: Compositions cosmétiques amincissantes

L'industrie cosmétique est en permanence à la recherche de nouveaux ingrédients actifs possédant des activités lipolytiques pour les intégrer dans des produits dits amincissants. De nombreuses substances (molécules pures comme les dérivés de xanthines; mélanges complexes comme certains extraits de plantes, et autres) sont proposées et utilisées. Le marché demande néanmoins des nouveautés et des produits toujours plus actifs.

Les mécanismes biochimiques de la lipolyse au sein des adipocytes sont de mieux en mieux décrits dans la littérature scientifique. On sait que la molécule AMPc (adénosine monophosphate cyclique) joue un rôle important dans la lipolyse. En effet, elle est nécessaire pour activer (via une protéine kinase) les triglycérides lipases qui effectuent la véritable lipolyse des corps gras. La caféine et autres dérivés xanthines, par exemple, sont utilisés dans les produits amincissants parce que ces molécules inhibent une enzyme, la phosphodiesterase, qui inactive l'AMPc. En inhibant cette inactivation, on maintient la concentration intracellulaire d'AMPc à un niveau plus élevé et donc l'activité lipolytique.

On peut également apporter l'AMPc directement aux cellules pour stimuler l'activité lipolytique. La synthèse d'AMPc à partir de l'ATP (adénosine triphosphate) s'effectue par une autre enzyme, l'adénylate cyclase. Un certain nombre de molécules d'origine diverse ont été décrites qui stimuleraient l'activité de cette enzyme et contribueraient également à une élévation du taux de lipolyse.

Récemment il a été découvert que l'interaction primaire d'un certain nombre de substances avec les cellules s'effectue par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire qui est associé à des protéines GDP dépendantes (appelées "protéines G"). Essentiellement deux types de protéines G existent, les protéines Gs (stimulatrices) et les protéines Gi (inhibitrices). Dans un certain nombre de cas, l'activation de la protéine Gs ou l'inhibition de la protéine Gi influence l'activité d'une cascade enzymatique qui commence avec l'adénylate cyclase.

L'objet du présent brevet est la découverte que certaines substances peuvent activer les protéines Gs et/ou inhiber les protéines Gi des adipocytes. La conséquence de cette action est une lipolyse fortement accrue telle qu'elle peut être mise en évidence par la libération de glycérol et d'acides gras dans le milieu. Cette activité est renforcée de façon fortement synergique par l'adjonction de caféine dans le milieu réactionnel.

En utilisant des inhibiteurs spécifiques de l'activation des protéines Gs en même temps que l'activateur, on peut démontrer la spécificité de l'action.

L'utilisation de ces substances, parmi lesquelles on peut citer le GDP (guanoside diphosphate), le GTP (guanosine triphosphate) et les analogues non hydrolysables de GTP (tels que le Gpp[NH]p = 5'-guanylylimidodiphosphate) et le GTP γ S (guanosine 5'-[γ -thio] triphosphate), ainsi que les extraits de plantes d'origine chinoise ou indienne, pour stimuler la lipolyse dans des produits cosmétiques, est nouvelle.

Il s'agit d'extraits de plantes choisies parmi les genres *Armeniacea*, *Atractylodis*, *Sinomenum*, *Bupleurum*, *Pharbitidis* et *Coleus*, en particulier des extraits secs ou liquides de graines d'*Armeniacea mume*, du rhizome d'*Atractylodys lancea* et *A. macrocephalis*, de racines et tiges de *Sinomenum acutum*, de racines de *Bupleurum chinense*, de graines de *Pharbitidis diversifolia*, de racines de *Coleus forskohli*.

Les molécules GDP et GTP peuvent être obtenues par extraction de tissus ou fluides d'origine animale ou végétale, par voie biotechnologique (fermentation) ou, comme pour le Gpp[NH]p et le GTP γ S, par synthèse chimique.

Les expériences suivantes illustrent cette activité:

Extrait de *Sinomenum acutum*: 100 g de rhizome sont broyés, puis extraits à l'épuisement par macération à chaud dans 500 ml d'éthanol. Après séparation des plantes et du solvant, on filtre l'extrait sur charbon actif, puis on évapore l'éthanol à sec (=extrait sec). Le résidu sec de l'extraction éthanolique est repris dans du propylène glycol à une dilution qui peut varier entre 1/1000 à 1/5 (p/p) (=extrait liquide)

Pouvoir lipolytique: Des adipocytes humains (obtenu à partir de morceaux de peau prélevés lors de la chirurgie plastique) sont mis en suspension dans un milieu de survie. Le métabolisme lipolytique de base est suivi par le dosage de glycerol et d'acides gras libérés dans le temps.

On ajoute ensuite différentes concentrations d'extrait au milieu; après un temps d'incubation plus ou moins long, on constate l'augmentation du métabolisme lipolytique par une augmentation de la quantité de glycerol et d'acides gras libérés dans le milieu. Un témoin positif de stimulation est constitué par la théophylline.

Les résultats obtenus sont les suivants:

Relargage de glycérol (augmentation en % par rapport au taux de base) (moyenne sur 10 essais)

Theophylline à 10^{-2} % (p/p)	85%
Extrait sec de <i>Sinomenum acutum</i> à 5.10^{-3} %	65%

idem + caféine à $3.10^{-2}\%$ 134%

caféine à $10^{-2}\%$ 5%

Il en ressort que l'extrait sec de *S. acutum* possède un fort pouvoir stimulateur de la lipolyse qui est particulièrement renforcé par l'addition de caféine dans le milieu. Cet effet n'est pas additif, mais fortement synergique, puisque la caféine à la même concentration n'a pratiquement pas d'effet.

Dans ce même modèle expérimental nous avons testé un inhibiteur de l'activité de la protéine Gs, le TPA (Phorbol-12-myristate-13-acétate). En présence de TPA à 10^{-9} mol/l, l'activité de l'extrait de *S. acutum* est bloquée alors que celle de la théophylline ne l'est pas, puisqu'elle n'agit pas sur les mêmes cibles cellulaires, comme le montre le tableau suivant :

Augmentation du relargage de glycérol:

Théophylline ($10^{-2}\%$) + TPA 10^{-9} mol/l 93%

Extrait sec de *S. acutum* ($5.10^{-3}\%$) + TPA 10^{-9} mol/l 9%

Il s'agit donc bien d'un extrait dont le site d'activité est localisé au sein du récepteur des protéines Gs.

Des résultats semblables ont été obtenus avec les extraits secs des plantes citées: augmentation du relargage de glycérol

	sans TPA	avec caféine $10^{-2}\%$	avec TPA
graines d' <i>Armeniacea mume</i>	35%	75%	0%
rhizome d' <i>Atractilodys lancea</i>	74%	124%	6%
rhizome d' <i>A. macrocephalis</i>	63%	113%	2%
racines de <i>Bupleurum chinense</i>	43%	71%	6%
graines de <i>Pharbitidis diversifolia</i>	31%	56%	12%
racines de <i>Coleus forskohli</i>	84%	99%	4%

La même expérience en présence de dérivés de guanosine donne les résultats suivants:

	sans TPA	avec caféine $10^{-2}\%$	avec TPA
augmentation du relargage de glycérol			
GDP à $1.10^{-4}\%$	25%	76%	2%
GTP à $1.10^{-4}\%$	83%	166%	4%
Gpp[NH]p à $1.10^{-5}\%$	95%	258%	5%

Test in vivo: Un test *in vivo* a été effectué sur 15 femmes âgées de 30 à 58 ans. Au début de l'étude, le périmètre des cuisses est mesuré à l'aide d'un centimètre; l'épaisseur de la

couche adipeuse est déterminée à l'aide de la technique échographique (ultrasons). Après 6 semaines de traitement biquotidien avec des gels (un gel placebo et un gel contenant l'extrait sec de *Sinomenum acutum* à $5.10^{-3}\%$ (p/p) et $3.10^{-2}\%$ de caféine), les mêmes paramètres sont mesurés.

On constate une évolution favorable du périmètre et de l'épaisseur de la couche adipeuse sur les cuisses traitées à la préparation contenant les peptides lipolytiques: -18% et -14% respectivement pour chacun des paramètres mesurés, alors que la diminution de ces valeurs sur les cuisses traitées au placebo n'est pas significative.

Le gel utilisé est celui de l'exemple n° 1.

Exemple n° 1: Gel amincissant

Carbopol 1342	0.3
Propylène glycol	2
Glycérine	1
Vaseline blanche	1.5
Cylomethicone	6
Sipol C16C18S3	0.5
Lubrajel ^R MS	10
Triéthanolamine	0.3
Extrait sec de <i>Sinomenum acutum</i>	0.005
Caféine	1.0
Eau, conservateurs, parfum	qsp 100 g.

Le gel placebo utilisé pour le test ne contient pas l'extrait.

Exemple n°2: Crème amincissante

Brij 721	2.4
Brij 72	2.6
Arlamol E	8.0
Cire d'abeille	0.5
Abil ZP 2434	3.0
Propylène glycol	3.0
Carbopol 980	0.25
Triéthanolamine	0.25
GTP	0.0002

5

Extrait sec de *Sinomeni acutum* 0.05

Caféine 1.0

Eau, conservateurs, parfums qsp 100 g.

Exemple n° 3: lotion alcoolique

5 Ethanol 5.0

Propylène glycol 2.0

Abil B8851 0.5

Eumulgin L 0.6

Caféine 2.0

10 Extrait sec de *Pharbitidis diversifolia* 0.1

Eau, conservateurs, parfum qsp 100 g.

De telles compositions présentent, outre les activités amincissantes (réduction de l'épaisseur de la couche adipeuse des cuisses et/ou des hanches) des propriétés raffermissantes (augmentation de la fermeté cutanée, mesurées à l'aide du Cutomètre^R) et restructurantes (diminution de l'aspect "cellulite" = "peau d'orange", mesurées à l'aide de la méthode des empreintes cutanées et d'un système d'analyse d'images).

15 Les extraits objets du présent brevet peuvent être obtenus par la méthode d'extraction décrite précédemment. L'exemple donné de fabrication de l'extrait n'est pourtant pas limitatif. Les améliorations, optimisations et modifications du procédé envisageables sont évidentes pour l'homme de l'art. A la place de la macération simple, on peut employer des techniques à contre courant, la décoction, la lixiviation, l'extraction à l'aide d'ultrasons et de micro-ondes.

20 Les solvants d'extraction pour la préparation des extraits objets du présent brevet peuvent être choisis parmi l'eau, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, le polyéthylène glycol, les éthers méthyliques ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés ainsi que les alcanols méthanol, éthanol, propanol, butanol, isopropanol et isobutanol ou tout mélange de ces solvants.

25 Les extraits ainsi obtenus peuvent être employés dans les produits cosmétiques et dermatopharmaceutiques de toute sorte et dans toute forme galénique employée en cosmétique: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, gels, pommades, huiles pour le corps, savons, sticks, sprays, sans que cette liste soit limitative.

30 Il est possible d'incorporer les substances à activité stimulatrice des protéines G (dérives de guanosine et extraits des plantes décrits) dans des vecteurs cosmétiques comme les

liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, de les absorber sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

La concentration d'utilisation de ces substances dans le produit fini peut varier entre 0.00001 et 1% pour les dérivés de guanosine, préférentiellement entre 0.0001 et 0.1%, entre 0.0001 et 10% (p/p), préférentiellement entre 0.01 et 1% pour les extraits secs, et entre 0.01% et 30%, préférentiellement entre 0.5% et 10% pour les extraits liquides, les pourcentages étant toujours exprimés en p/p.

Les substances à activité stimulatrice des protéines G (dérivés de guanosine et extraits des plantes décrits) objets du brevet peuvent être combinées dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et ou/de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins. La combinaison avec d'autres agents stimulant la lipolyse tels que la caféine, la théophylline, les dérivés de xanthine en général est, grâce à l'effet synergique démontré, particulièrement avantageuse pour réaliser l'invention.

REVENDEICATIONS

1. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité lipolytique caractérisées en ce qu'elles contiennent une ou plusieurs substances stimulant l'activité des protéines Gs des adipocytes.
2. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité lipolytique selon la revendication 1 caractérisées en ce que les dites substances sont des dérivés de guanosine choisis parmi le guanosine diphosphate, guanosine triphosphate, le 5' guanylylimidodiphosphate et le guanosine 5'-[γ-thio] triphosphate.
3. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité lipolytique selon la revendication 1 caractérisées en ce que les dites substances sont des extraits végétaux obtenus à partir des plantes choisies parmi les genres *Armeniacea*, *Atractylodis*, *Sinomenum*, *Bupleurum*, *Pharbitidis*, *Coleus*.
4. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité lipolytique selon la revendication 3 caractérisées en ce que l'extrait est obtenu à partir d'une ou plusieurs des ressources suivantes: graines d'*Armeniacea mume*, rhizome d'*Atractylodys lancea* et *A. macrocephalis*, racines et tiges de *Sinomenum acutum*, racines de *Bupleurum chinense*, de graines de *Pharbitidis diversifolia*, de racines *Coleus forskohlii*.
5. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité lipolytique selon les revendications 3 et 4 caractérisées en ce que l'extrait végétal est obtenu grâce à une extraction de la matière sèche au moyen des techniques de macération, de lixiviation, de décoction, d'extraction à contre courant, d'extraction à l'aide d'ultrasons et de micro-ondes.
6. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité lipolytique selon l'une quelconque des revendications 3 à 5 caractérisées en ce que le solvant d'extraction est choisi parmi l'eau, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, le polyéthylène glycol, les éthers méthyliques ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés ainsi que les alcanols méthanol, éthanol, propanol, butanol,

isopropanol et isobutanol ou tout mélange de ces solvants.

7. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité lipolytique selon l'une quelconque des revendications 3 à 6 caractérisées en ce que la concentration de l'extrait sec végétal dans le produit fini est comprise entre 0.0001 et 10% (p/p), préférentiellement entre 0.01 et 1% en poids de la composition totale.
8. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité lipolytique selon l'une quelconque des revendications 3 à 6 caractérisées en ce que la concentration de l'extrait liquide des plantes dans le produit fini est comprise entre 0.01 et 30% (p/p), préférentiellement entre 0.5 et 10% en poids de la composition totale.
9. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité lipolytique selon la revendication 2 caractérisées en ce que la concentration des dérivés de guanosine est comprise entre 0.00001 et 1%, préférentiellement entre 0.0001 et 0.1%, en poids de la composition totale.
10. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité lipolytique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 caractérisées en ce que les substances stimulant l'activité des protéines Gs des adipocytes sont utilisées dans toute forme galénique employée en cosmétique ou dermopharmacie à savoir les émulsions H/E et E/H, laits, lotions, gels, pommades, huiles pour le corps, savons, sticks, sprays.
11. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité lipolytique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 caractérisées en ce que les substances stimulant l'activité des protéines Gs des adipocytes sont incorporées dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, ou absorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.
12. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité lipolytique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 caractérisées en ce que

les substances stimulant l'activité des protéines Gs des adipocytes sont combinées dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits de plantes, extraits tissulaires, extraits marins.

13. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité lipolytique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 caractérisées en ce que les substances stimulant l'activité des protéines Gs des adipocytes sont combinées dans les compositions cosmétiques avec d'autres agents stimulant la lipolyse tels que la caféine, la théophylline, les dérivés de xanthine en général.
14. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité lipolytique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 caractérisées en ce que les substances stimulant l'activité des protéines Gs des adipocytes sont utilisées dans les applications cosmétiques pour les soins de la peau, particulièrement le traitement amincissant des surcharges pondérales des cuisses et des hanches, le traitement de la cellulite, le raffermisssement cutané.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00439

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K7/48 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	US 5 667 793 A (CHO SUK HYUNG ET AL) 16 September 1997 see column 2, line 40 - column 4, line 12 ---	1,5-7, 10,13,14
X	GB 1 550 410 A (HOECHST AG) 15 August 1979 see page 1, line 60 - page 2, line 30 see page 4, line 86 - line 92 ---	1,3-6
A	WO 93 10804 A (LVMH RECHERCHE) 10 June 1993 see claims 1,9 --- -/--	1,3,4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 June 1998

Date of mailing of the international search report

01/07/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

McConnell, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00439

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9736 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04., AN 97-386087 XP002051466 & CN 1 110 910 A (YANG L) , 1 November 1995 see abstract</p>	1
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 310 (C-379), 22 October 1986 & JP 61 119144 A (OSAKA CHEM LAB), 6 June 1986, see abstract</p>	1,3
A	<p>EP 0 120 165 A (GREENWAY FRANK L III ;BRAY GEORGE A (US)) 3 October 1984</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/00439

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5667793 A	16-09-1997	NONE	
GB 1550410 A	15-08-1979	DE 2557784 A	07-07-1977
		IN 143875 A	18-02-1978
		AT 362053 B	27-04-1981
		AU 1746476 A	09-03-1978
		BE 847417 A	19-04-1977
		CA 1083589 A	12-08-1980
		DK 397376 A, B,	23-06-1977
		FR 2336138 A	22-07-1977
		JP 1335124 C	11-09-1986
		JP 52079015 A	02-07-1977
		JP 60059237 B	24-12-1985
		LU 75718 A	15-06-1977
		NL 7609954 A	24-06-1977
		SE 439877 B	08-07-1985
		SE 7609756 A	23-06-1977
		US 4088659 A	09-05-1978
		ZA 7605378 A	31-08-1977
		AU 514438 B	12-02-1981
WO 9310804 A	10-06-1993	FR 2684300 A	04-06-1993
		CA 2124555 A	14-04-1994
		EP 0618801 A	12-10-1994
		JP 7501336 T	09-02-1995
		US 5514374 A	07-05-1996
		US 5591437 A	07-01-1997
EP 0120165 A	03-10-1984	US 4525359 A	25-06-1985
		CA 1228026 A	13-10-1987
		JP 6053681 B	20-07-1994
		JP 59155313 A	04-09-1984
		US 4588724 A	13-05-1986

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D. ande internationale No
PCT/FR 98/00439

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K7/48 A61K35/78

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	US 5 667 793 A (CHO SUK HYUNG ET AL) 16 septembre 1997 voir colonne 2, ligne 40 - colonne 4, ligne 12 ---	1,5-7, 10,13,14
X	GB 1 550 410 A (HOECHST AG) 15 août 1979 voir page 1, ligne 60 - page 2, ligne 30 voir page 4, ligne 86 - ligne 92 ---	1,3-6
A	WO 93 10804 A (LVMH RECHERCHE) 10 juin 1993 voir revendications 1,9 --- -/--	1,3,4

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

25 juin 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

01/07/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

McConnell, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D. nde internationale No

PCT/FR 98/00439

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9736 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 97-386087 XP002051466 & CN 1 110 910 A (YANG L) , 1 novembre 1995 voir abrégé</p>	1
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 310 (C-379), 22 octobre 1986 & JP 61 119144 A (OSAKA CHEM LAB), 6 juin 1986, voir abrégé</p>	1,3
A	<p>EP 0 120 165 A (GREENWAY FRANK L III ;BRAY GEORGE A (US)) 3 octobre 1984</p>	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document International No

PCT/FR 98/00439

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5667793 A	16-09-1997	AUCUN	
GB 1550410 A	15-08-1979	DE 2557784 A IN 143875 A AT 362053 B AU 1746476 A BE 847417 A CA 1083589 A DK 397376 A, B, FR 2336138 A JP 1335124 C JP 52079015 A JP 60059237 B LU 75718 A NL 7609954 A SE 439877 B SE 7609756 A US 4088659 A ZA 7605378 A AU 514438 B	07-07-1977 18-02-1978 27-04-1981 09-03-1978 19-04-1977 12-08-1980 23-06-1977 22-07-1977 11-09-1986 02-07-1977 24-12-1985 15-06-1977 24-06-1977 08-07-1985 23-06-1977 09-05-1978 31-08-1977 12-02-1981
WO 9310804 A	10-06-1993	FR 2684300 A CA 2124555 A EP 0618801 A JP 7501336 T US 5514374 A US 5591437 A	04-06-1993 14-04-1994 12-10-1994 09-02-1995 07-05-1996 07-01-1997
EP 0120165 A	03-10-1984	US 4525359 A CA 1228026 A JP 6053681 B JP 59155313 A US 4588724 A	25-06-1985 13-10-1987 20-07-1994 04-09-1984 13-05-1986